

# INTRAVÉNÁS IMMUNGLOBULIN-KEZELÉS NEUROIMMUNOLÓGIAI BETEGSÉGEKBE

Az intravénás immunglobulin-kezelés (IVIG) hatékonysága véletlen besorolásos, kontrollcsoportos vizsgálatok eredményei alapján bizonyított a neuroimmunológiai betegségek közül myasthenia gravisban, demyelinisációval járó dysimmun neuropathiákban [akut inflammációs demyelinisációs neuropathia (Guillain–Barré-szindróma), krónikus demyelinisációs inflammációs polyneuropathia (CIPD)], multifokális motoros neuropathiában (MMN), „stiff-person” szindrómában. Egyre több adat szól amellett, hogy a (többnyire gyermekkori) súlyos, terápiarezisztens epilepsziák kialakulásában szerepet játszik a központi idegrendszeri immunmediált gyulladás, egyelőre anekdotális megfigyelések vannak ezekben a betegségekben az IVIG-kezelés eredményességéről<sup>1,2</sup>.

## Az intravénás immunglobulin-kezelés hatásmechanizmusáról

Annak ellenére, hogy az IVIG története több mint 25 éves az autoimmun (köztük neuroimmunológiai) betegségek kezelésében, hatásmechanizmusa pontosan még ma nem ismert, feltehetően összetett immunmoduláló folyamatok eredménye. Leírták, hogy csökkenti az antiinflammatoros citokinek expresszióját, antiidiotipikus ellananyagokat tartalmaz, amelyek neutralizálják az autoantitesteket. Az IVIG interferál a komplementrendszerrel, mérsékelve annak kóros aktivitását autoimmun betegségekben. Újabb közlemények az autoimmun folyamatokban az inhibitoros Fc- $\gamma$ -receptor (Fc- $\gamma$ -RIIB) expressziójának csökkenését találták, amit az IVIG-kezelés normalizált.

## Az IVIG-készítmények heterogenitása

A klinikai gyakorlatban használt IVIG-készítményeket több ezer egészséges donor plazmájából gyűjtik össze, majd cégenként eltérő módszerek teszik biztonságosan beadhatóvá. Az egyes IVIG-készítmények nagyban eltérhetnek IgA-tartalmuk, az IgG-alosztály (IgG<sub>1-4</sub>) megoszlásában, az alkal-

mazott stabilizáló szer tekintetében (például maltóz, glicin, glükóz, L-prolin). Bizonyos készítmények stabilizálószerre megakadályozza, jelentősen csökkenti az IgG dimer/aggregátum/fragmentum képződését. Az IVIG-készítmények között jelentős eltérés van az ajánlott beadási sebességben (0,2 – 7,2 ml/ttkg/óra), ami tehát változhat fél óra és hat óra között, ami a szak személyzetre és betegekre különböző terhet ró. Bizonyos készítmények azonnal felhasználásra készek – oldatos kiszerelésűek –, míg mások liofilizátumok, így az alkalmazás során számolni kell azoknak az előkészítési idejével. A készítmények különböznek abban is, hogy hűtést igényelnek vagy szobahőmérsékleten is tárolhatók.

Lényeges újdonság a subcutan adható készítmények megjelenése, ami otthoni alkalmazást (öninjekciózás) tesz lehetővé. Jelenleg elsősorban szubsztitúciós indikációban használják ezt az adagolási módot, de folynak vizsgálatok krónikus dysimmun neuropathiákban is.

Ezek a szempontok egyértelművé teszik, hogy az egyes IVIG-készítmények egymástól alapvetően különböznek, ami az egyes betegekben eltérő hatékonyságban, mellékhatásprofilban manifesztálódhat. Mindezek alapján az adott beteg „átállítása” a számára hatékony és jól tolerált IVIG-készítményről másik készítményre kockázatos lehet és szakmai szempontok alapján sem indokolt. Ugyanakkor a részletezett készítmények közötti különbségek azt is indokolják, hogy több készítmény legyen elérhető.

## Az IVIG terápiás dózisa

Az IVIG-készítmények heterogenitása ellenére a különféle készítmények általánosan elfogadott és alkalmazott dózisa a bevezetőben felsorolt betegségekben egyforma: 2 g/ttkg (továbbiakban g/kg). Vannak centrumok, ahol két egymást követő napon adják be 2×1 g/kg dózisban, azonban a legtöbb ajánlás szerint 0,4 g/kg/nap elosztásban adják be a 2 g dózist. Amennyiben fenntartó kezelésre van szükség, annak dózisa lehet egy alkalommal 1 g/kg-, de elterjedtebb a 0,4 g/kg dózis adása két egymást követő napon.

## IVIG-kezelés a gyakorlatban

### DYSIMMUN NEUROPATHIÁK

Ebbe a csoportba az akut és krónikus formák sorolhatók. Akut inflammációs demyelinisációs neuropathia (AIDP) a Guillain–Barré-szindróma. Az „akut” kifejezés jelen esetben azt jelenti, hogy a tünetek napok, a jelenlegi konvenciók szerint maximum négy hét alatt érik el maximumukat. A Guillain–Barré-szindróma prevalenciája alapján hazánkban évente 150–200 beteggel számolhatunk. A krónikus formákat krónikus demyelinisációs inflammációs polyneuropathia (CIDP) formakörbe sorolják. A krónikus forma prevalenciájára vonatkozó adatok eléggé széles skálán szórnak, ezek alapján Magyarországon 200–900 beteggel számolhatunk. Az akut és krónikus formákat elkülönítő biológiai marker nem létezik (nota bene: a myasthenia gravis egyértelműen elkülöníthető a Lambert–Eaton myastheniás szindrómától az acetilkolinreceptor-ellenes, illetve a preszinaptikus feszültségfüggő kalciumcsatorna-ellenes ellenanyagok kimutatásával). A Guillain–Barré-szindróma tartós remisszióba kerülése után nincs szükség további kezelésre. A CIDP fenntartó kezelés nélkül progrediál, évek alatt súlyos mozgáskorlátozottsághoz vezet, a beteg ágyhoz kötötté, magatehetetlené válhat és szövődmények (decubitus, uroinfekció, tüdőgyulladás) következtében meghalhat.

Öt kontrollcsoportos vizsgálatban 582 beteg állapotának követése azt igazolta, hogy Guillain–Barré-szindrómában az IVIG-, illetve a plazmaferézis-kezelés hatékonysága között nincs szignifikáns különbség, mind a kettő alkalmazható első vonalbeli kezelésként. Az ajánlások egyértelműek abban a tekintetben is, hogy a két kezelés kombinációját (de egymás utáni alkalmazását) sem javasolják. Az IVIG-kezelés alkalmazása egyszerűbben kivitelezhető (nem igényel plazmaferézis végzésére alkalmas készüléket). Gyermekek kezelésére – egyszerű alkalmazhatósága miatt – szintén az IVIG részesíthető előnyben.

A CIDP kezelésében szintén bizonyítottan hatékonyak, és hasonló hatékonyságúnak bizonyult az IVIG, illetve plazmaferézis. Az IVIG választása

mellett szól, hogy a betegek döntő többségének hosszú évekig (élethosszig) tartó kezelésre van szüksége. A standard indító IVIG-dózis után 3–4 heti intervallummal fenntartó kezelés szükséges. A betegek egy része már az indító ötnapos kezelés után javulni kezd, de vannak betegek, akik csak 3–5 (akár több) alkalommal adott fenntartó dózis után kezdenek javulni, vagy áll meg paresisük progressziója. Jellemző, hogy a fenntartó kezelés kimaradása (vagy 3–4 hét helyett 5–6 hetes intervallummal történő adása) tüneti relapsushoz vezet. Vannak ugyanakkor olyan betegek is, akik esetében a fenntartó dózis csökkenthető (például 0,2 g/kg dózissal), vagy a standard fenntartó dózis ismétlése fokozatosan ritkítható.

### MULTIFOKÁLIS MOTOROS NEUROPATHIA

Extrém ritka betegség, pontos prevalenciája ismeretlen, 1/egymillió lakosra becsülhető.

Tisztán perifériás motoros tünetekkel jár. A multifokális motoros neuropathia (MMN) kizárólag IVIG-kezelésre reagál, a kezelés sémája megegyezik a CIDP-ben alkalmazottal.

### MYASTHENIA GRAVIS

Mintegy 1500 beteggel számolhatunk hazánkban. A betegség időbeli felismerése, adekvát kezelésének elterjedése előtt a betegség első két évében 11–27%-ra becsülték az akut légzési elégtelenség („myasthenias crisis”) kialakulását. Tartós immunmoduláló kezeléssel a krízisek megelőzhetők<sup>3,4</sup>, de mindig vannak betegek, akik később kerülnek felismerésre és/vagy nem kapják meg az adekvát per os immunmoduláló kezelést, és ezért kerülnek krízisbe. Az IVIG-kezelés helye a myasthenia gravisban elsősorban a prekrízis-krízis állapotban van. Hasonlóan a dysimmun neuropathiákhoz, az IVIG és a plazmaferézis hatékonysága között nincs szignifikáns különbség. IVIG-kezelést indokolhat még myasthenia gravisban thymectomy előtti műtéti előkészítés, terhesség alatti tüneti exacerbatio (prekrízis, krízis), neonatalis myasthenia gravis súlyos esetei.

**Dr. Komoly Sámuel**

## IRODALOM

1. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *European Journal of Neurology* 2008;15:893–908.
2. Komoly S, Palkovits M. Gyakorlati neurológia és neuroanatómia. Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt.; 2012.

3. Rózsa C, Mikor A, Kasa K, Illés Z, Komoly S. Long-term effects of combined immunosuppressive treatment on myasthenic crisis. *Eur J Neurol* 2009;16:796–800.
4. Juel VC. Myasthenic crisis: Smoother sailing ahead. Editorial. *European Journal of Neurology* 2009;16: 775–6.